

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 DEC. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

INPI
N° 11354°03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 ° B / 210502

<p>REMISE DES PIÈCES DATE 2 DEC 2002</p> <p>IEU 75 INPI PARIS</p> <p>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0215165</p> <p>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI - 2 DEC. 2002</p>		<p>Réervé à l'INPI</p> <p>REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2</p> <p>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet ARMENGAUD AINE 3, Avenue Bugeaud 75116 PARIS</p>	
<p>Vos références pour ce dossier (facultatif) CP/AC 60.845-1754</p>			
<p>Confirmation d'un dépôt par télécopie</p>		<p><input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie</p>	
<p>NATURE DE LA DEMANDE</p>		<p>Cochez l'une des 4 cases suivantes</p>	
<p>Demande de brevet</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	
<p>Demande de certificat d'utilité</p>		<p><input type="checkbox"/></p>	
<p>Demande divisionnaire</p>		<p><input type="checkbox"/></p>	
<p><i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i></p>		<p>N°</p> <p>N°</p>	<p>Date</p> <p>Date</p>
<p>Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i></p>		<p>N°</p>	<p>Date</p>
<p>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</p> <p>PROCEDE DE PREPARATION DE DIASTEREOISOMERES ET D'ENANTIOMERES DE LA 4-HYDROXYISOLEUCINE ET DE SES DERIVES</p>			
<p>DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</p>		<p>Pays ou organisation Date</p> <p>Pays ou organisation Date</p> <p>Pays ou organisation Date</p> <p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>	
<p>DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</p>		<p><input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique</p>	
<p>Nom ou dénomination sociale</p>		<p>CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.)</p>	
<p>Prénoms</p>			
<p>Forme juridique</p>		<p>Etablissement Public</p>	
<p>N° SIREN</p>			
<p>Code APE-NAF</p>			
<p>Domicile ou siège</p>	<p>Rue</p>	<p>3, Rue Michel Ange</p>	
	<p>Code postal et ville</p>	<p>75794 PARIS CEDEX 16</p>	
	<p>Pays</p>	<p>FRANCE</p>	
<p>Nationalité</p>		<p>Française</p>	
<p>N° de téléphone (facultatif)</p>		<p>N° de télécopie (facultatif)</p>	
<p>Adresse électronique (facultatif)</p>			
<p><input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2



Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE 2 DEC 2002
LIEU 75 INPI PARIS

0215165

DB 540 W / 210502

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

6 MANDATAIRE (si y a lieu)

Nom		PEAUCELLE
Prénom		Chantal
Cabinet ou Société		Cabinet ARMENGAUD AINE
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		92-1189
Adresse	Rue	3, Avenue Bugeaud
	Code postal et ville	75116 PARIS
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01-45-53-05-50
N° de télécopie (facultatif)		01-45-53-80-21
Adresse électronique (facultatif)		armengau@club-internet.fr

7 INVENTEUR(S)

Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
---	--	---

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non

9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>
--	--	--

10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS

		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
--	--	---

Le support électronique de données est joint



La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe



Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes

11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)
Mandataire : Chantal PEAUCELLE

Le 29 Novembre 2002

VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2**

BR2

Réervé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE 2 DEC 2002
LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT 0215165
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

1 MANDATAIRE			
Nom Prénom Cabinet ou Société N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PEAUCELLE Chantal Cabinet ARMENGAUD AINE 92-1189	
Adresse	Rue	3, Avenue Bugeaud	
	Code postal et ville	75116 PARIS	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01-45-53-05-50	
N° de télécopie (facultatif)		01-45-53-80-21	
Adresse électronique (facultatif)		armengau@club-internet.fr	
2 INVENTEUR(S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
3 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt	
4 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
		Uniquement pour les personnes physiques	
		<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/>	
5 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe			
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
6 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Mandataire PEAUCELLE Chantal le 2 décembre 2002		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° .1./1...



Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 2 DEC 2002

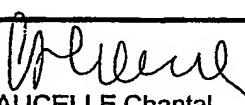
LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT 0215165

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

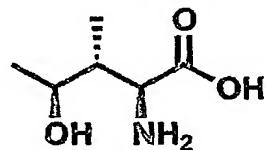
Cet Imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 @ W / 010702

Vos références pour ce dossier (facultatif)		CP/AC 60845-1754
<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N°
		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N°
		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N°
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	11, Rue Silbermann
	Code postal et ville	67000 STRASBOURG
	Pays	FRANCE
Nationalité		FRANCAISE
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	<input type="text"/>
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		 Mandataire PEAUCELLE Chantal Le 2 décembre 2002
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

"Procédé de préparation de diastéréoisomères et d'énanthiomères de la 4-hydroxyisoleucine et de ses dérivés"

L'invention a pour objet un procédé de préparation de 5 diastéréoisomères et d'énanthiomères de la 4-hydroxyisoleucine et de ses dérivés, ce terme couvrant les analogues pouvant être obtenus par le procédé de l'invention. Elle vise en particulier la préparation de la (2S, 3R, 4S)-4-hydroxyisoleucine (4-OH-iLeu en abrégé). 10 La 4-OH-iLeu est un produit naturel isolé de la graine de fénugrec, qui répond à la formule A :



A

15 Ce produit est actif en particulier contre le diabète de type II, mais les quantités que l'on peut obtenir par extraction sont insuffisantes pour suppléer aux besoins des populations atteintes par ce type de diabète. On mesure donc l'intérêt d'une synthèse totale qui permettrait de remédier à ce manque. 20

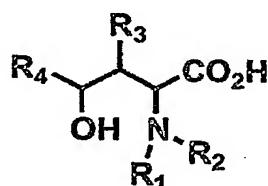
Plusieurs procédés ont été proposés à ce jour, mais ils se sont toutefois révélés non exploitables à l'échelle industrielle.

Les inventeurs ont réussi à surmonter ce problème et à 25 développer un procédé comportant un nombre réduit d'étapes, grâce au choix de produits réactionnels et de conditions opératoires déterminés.

Ce procédé permet d'obtenir les diastéréoisomères et les énanthiomères de la 4-hydroxyisoleucine et de ses dérivés avec 30 des rendements élevés. En particulier, la 4-OH-iLeu est

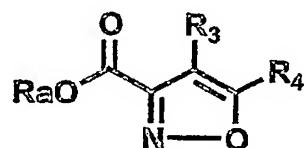
obtenue avec des rendements pouvant dépasser 40%. Avantageusement ce procédé permet également de synthétiser des dérivés de la 4-hydroxyisoleucine.

L'invention a donc pour but de fournir un procédé économique
5 de synthèse d'acides aminés α de formule générale I



I

10 dans laquelle R_1 et R_2 représentent
 .un atome d'hydrogène, ou
 .l'un de R_1 ou R_2 représente un atome d'hydrogène et l'autre substituant est un radical R_a , un groupe acyle $-\text{COR}_a$, notamment acétyle, ou encore un groupe fonctionnel $-\text{COOR}_a$, $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{N}(\text{R}_a, \text{R}_b)$, R_a et R_b , identiques ou différents, étant un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C12, le cas échéant substitué, un groupe aryle à un ou plusieurs cycles aromatiques, comportant 5 à 8C, le cas échéant substitué, ou aralkyle, le substituant alkyle et le groupe aryle étant comme défini ci-dessus, ou
 15 R_1 et R_2 représentent tous deux un substituant tel que défini ci-dessus,
 20 caractérisé en ce qu'il comprend la réduction d'un dérivé d'isoxazole de formule II



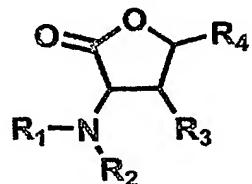
II

dans laquelle

- 5 . R_a est tel que défini ci-dessus, et
- . R_3 représente un atome d'hydrogène ou R_a , et
- . R_4 présente les significations de R_a , à l'exception d'un atome d'hydrogène,

dans des conditions conduisant directement aux dérivés de formule I, ou à l'obtention d'au moins une lactone de structure

III



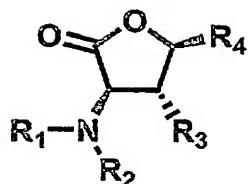
10

III

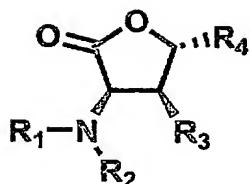
sous forme(s) racémique(s), ou d'un mélange énantiomériquement enrichi suivie de l'ouverture, en conditions basiques, dans un solvant aprotique ou protique, de la lactone ou des lactones recherchées et, si nécessaire, de la séparation de la forme recherchée.

20 Une méthode de choix pour l'ouverture du cycle lactone comprend l'utilisation de LiOH dans THF.

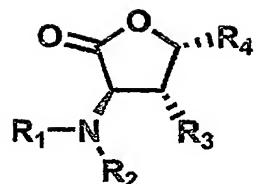
Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, ladite lactone de structure III est obtenue par réduction dudit dérivé d'isoxazole de formule II, conduisant à l'obtention 25 d'un mélange renfermant 4 lactones L-1, L-2, L-3 et L-4 :



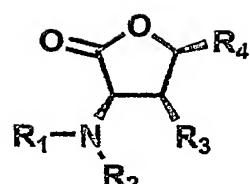
L-1



L-2



L-3



L-4

On notera que dans le cas où R_3 représente un atome d'hydrogène dans l'isoxazole de formule II, on introduit ultérieurement un 5 groupement R_a au niveau des produits intermédiaires obtenus.

Selon une variante de réalisation, on procède à la séparation de la lactone ou des lactones recherchées sous forme racémique ou énantiomériquement pure.

10 Selon les catalyseurs et les conditions utilisées, on peut favoriser l'obtention de l'une des lactones et/ou de l'un des énantiomères. Des exemples sont donnés à titre illustratif dans la partie expérimentale.

15 Conformément à l'invention, les différentes lactones dans lesquelles R_1 et/ou R_2 représentent un atome d'hydrogène peuvent être substituées notamment alkylées, carbamylées, sulfonylées, acylées, notamment acétylées. On utilise à cet effet, en particulier, un agent d'alkylation, de 20 carbamylation, de sulfonylation ou d'acylation approprié, avantageusement de l'anhydride acétique pour synthétiser les dérivés acétylés.

Selon une variante d'obtention des dérivés d'acides aminés α 25 de structure I de l'invention, on procède à la réduction d'une isoxazole de formule II dans laquelle OR_a représente un groupe hydrogénolysable, tel que le groupe benzyle. Cette étape de réduction est réalisée en milieu basique lorsque R_a est différent d'un groupe benzyle.

Les produits intermédiaires formés lors de l'étape de réduction du dérivé d'isoxazole de formule II peuvent être isolés si on le souhaite. Comme indiqué ci-dessus en rapport avec les lactones, les produits dans lesquels R₁ et/ou R₂ 5 représentent un atome d'hydrogène peuvent être substitués notamment alkylées, carbamylées, sulfonylées, acylées, notamment acétylées. On utilise à cet effet, en particulier un agent d'alkylation, de carbamylation, de sulfonylation ou d'acylation approprié, avantageusement de l'anhydride acétique pour synthétiser les dérivés acétylés. Il est important de noter qu'en fonction du catalyseur utilisé, il est possible 10 d'enrichir le produit en une forme diastéréoisomère et/ou énantiomère donnée.

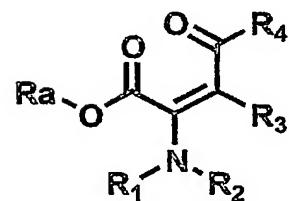
15 Selon les conditions opératoires mises en œuvre, désignées ci-après par C-SH, C-SC, C-SE, ou C-SH suivie de C-HC ou de C-HE, ces produits sont différents (voir figure 1).

Ainsi, selon les conditions C-SH, on opère par exemple dans un 20 milieu éthanol/eau, auquel on ajoute une solution de NiR dans l'éthanol et le dérivé d'isoxazole de formule II et on purge à l'hydrogène.

Le milieu réactionnel est ensuite agité sous une pression 25 d'hydrogène de l'ordre de 1 atmosphère à température ambiante, ce qui conduit aux dérivés IV et V, ces derniers pouvant être isolés, par exemple par chromatographie sur silice avec un rendement de l'ordre de 80%.

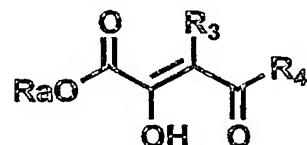


IV



V

5 Une variante de l'invention permet d'obtenir les composés de formules IV et V, directement à partir du composé de structure VI :



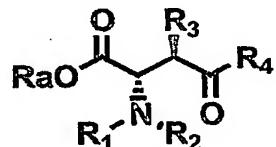
VI

10 par réaction avec l'amine de formule $\text{NH}(\text{R}_1, \text{R}_2)$, avantageusement en présence d'un catalyseur acide et d'un agent de déshydratation.

15 On récupère le mélange des 4 lactones L-1, L-2, L-3 et L-4 et on isole la lactone recherchée si souhaité.

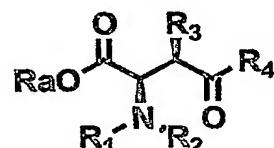
Un exemple de réalisation de l'invention consiste à favoriser la formation de la lactone L-1 en conduisant la réduction dans un mélange NiR/DABCO dans l'éthanol, alors que les produits C1-C2 sont obtenus directement si la réaction est conduite 5 dans un système tel que, Pd/C/DABCO dans de l'éthanol ou Pd/C/triéthylamine dans de l'éthanol.

En variante, les composés C-1 et C-2



C-1

10



C-2

peuvent être obtenus selon les conditions C-HC, en soumettant, à l'issue de l'étape C-SH, 15 v à l'action d'un catalyseur de réduction et dans un solvant, en présence d'une source d'hydrogène, par exemple le Pd/C dans l'éthanol, en présence d'hydrogène. On obtient un mélange C-1/C-2 de l'ordre de 70/30 avec un rendement d'environ 55%.

20 Le mélange de lactones recherché peut alors être obtenu par la voie C-CL.

Pour obtenir majoritairement la lactone L-2, on soumet 25 avantageusement C-1 dans l'éthanol à l'action NaBH4. La lactone peut ainsi être obtenue avec un rendement de l'ordre de 75%, le restant représentant la lactone L-4.

En opérant avec un mélange d'éthanol et d'eau, auquel on ajoute une solution de catalyseur, par exemple du NiR dans l'éthanol et C-1, on peut former de manière prépondérante la lactone L-4. Selon des conditions de traitement avantageuses, 5 on porte le mélange réactionnel à 0°C, on le purge à l'hydrogène, puis on le soumet à agitation sous pression d'hydrogène. Le mélange des 4 lactones L-1, L-2, L-3 et L-4 est obtenu de manière quantitative. La lactone L-4 peut être isolée, par exemple par HPLC, avec un rendement de 75% 10 environ, le restant étant essentiellement formé par la lactone L-2.

La lactone L-3 peut être obtenue de manière majoritaire, en opérant comme indiqué ci-dessus, mais en utilisant C-2. La 15 lactone L-3 peut être alors isolée, par exemple par HPLC, avec un rendement de 75% environ, le restant étant essentiellement formé par la lactone L-1.

En variante, les composés E-1 et E-2 peuvent être obtenus 20 selon les conditions C-HE.

Ainsi, la synthèse de E-2 peut être réalisée à partir de IV ou de V, avec des rendements d'au moins 90%. On utilise, avec avantage, à cet effet, un milieu réactionnel contenant un 25 catalyseur de réduction homogène, tel que $[\text{Ru}(\text{p-cym})_2\text{Cl}_2]$, un ligand chiral ou achiral, notamment un ligand tosylé, tel que TsDPEN (monotosyldiphényléthylènediamine), un solvant organique, de la triéthylamine et une source d'hydrogène, par exemple l'isopropanol ou l'acide formique.

30

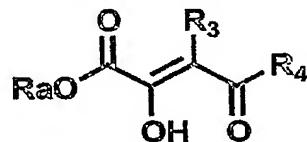
Le dérivé E-2 est alors obtenu avec un rendement de l'ordre de 90%.

On peut également synthétiser E-1 ou E-2 à partir, respectivement, de V et de IV, par réduction dans un mélange éthanol/eau, en présence de NaBH_4 et de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Les produits recherchés sont obtenus avec des rendements de 5 l'ordre de 95%.

Les lactones L-1 et L-4 sont obtenues de manière majoritaire, respectivement, par réduction à partir de E-2 et de E-1. De manière préférée, E-2 est placé dans l'éthanol avec du NiR 10 sous hydrogène, à pression atmosphérique. L-1 est obtenue avec des rendements d'environ 75%, le restant étant constitué par les autres lactones L-2, L-3 et L-4. Pour obtenir majoritairement L-4, on opère comme précédemment, mais à partir de E-1 et le rendement est égal à 85%.

15

Conformément à un mode préféré de réalisation de l'invention, le dérivé d'isoxazole de formule II est obtenu par réaction d'une hydroxylamine avec un dérivé d'acide 4-céto-2-hydroxy-2- 20 buténoïque de formule VI :

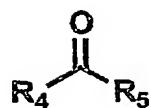


VI

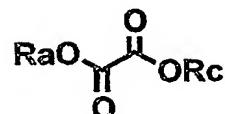
L'hydroxylamine est utilisée plus spécialement sous forme de 25 sel et la réaction est réalisée à température ambiante.

Dans le mode préféré de réalisation de l'invention, le dérivé d'acide 4-céto-2-hydroxy-2-buténoïque est obtenu par condensation d'une cétone VII et d'un dérivé d'oxalate VIII :

30



VII



VIII

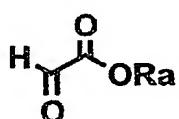
5

Dans ces formules, R_5 représente un radical alkyle, tel qu'éthyle ou méthyle, alkylaryle, vinyle, ou vinyle substitué, R_4 et R_a sont tels que définis ci-dessus, R_c présente les 10 significations données par R_a et peut être est identique ou différent de R_a .

Dans une variante de réalisation de l'étape de condensation, on utilise, comme cétone, la 2-butanone. Le dérivé de l'acide 15 4-céto-2-hydroxy-2-buténoïque conduisant à la 4-hydroxyisoleucine est alors obtenu en mélange avec notamment un dérivé de l'acide hex-2-énoïque, ces composés étant séparés au cours d'une étape ultérieure.

20 Dans une autre variante préférée de réalisation de l'étape de condensation, la cétone utilisée est l'acétone ($\text{R}_4=\text{R}_5=\text{CH}_3$), ce qui conduit au dérivé d'acide 4-céto-2-hydroxy-2-buténoïque de formule VI, dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène et R_4 représente CH_3 . Ce composé est ensuite fonctionnalisé, 25 notamment par réaction d'alkylation, en présence de bases et d'un agent alkylant.

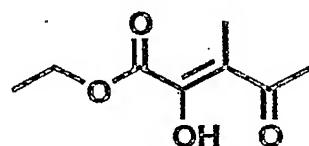
Dans encore une autre variante préférée, l'acide 4-céto-2-hydroxy-2-buténoïque de formule VI ($R_3=R_4=CH_3$) est obtenu en opérant selon la réaction de Baylis-Hillmann, en faisant réagir la méthylvinylcétone sur un glyoxalate IX, suivie soit 5 d'une étape d'isomérisation, soit de réduction de la double liaison puis de l'oxydation de la fonction OH.



IX

10

Le produit de condensation formé est isomérisé en composé X, en présence de catalyseurs de métaux de transition.



X

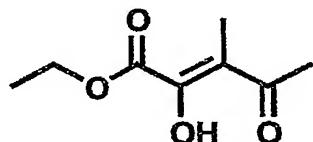
15

Les produits intermédiaires suivants sont des produits nouveaux et, à ce titre, entrent dans le champ de l'invention: il s'agit des produits de formules IV et V, dans lesquels l'un de R_1 et R_2 représente H, l'autre étant différent de H, ceux 20 correspondant à C-1 et C-2, tels que définis ci-dessus, quel que soit R_1 et R_2 , et les composés E-1 et E-2 dans lesquels les substituants sont tels que définis ci-dessus en rapport avec les composés IV et V.

25 dans lesquels R représente R_1 ou R_2 , et les produits E-1 et E-2', dans lesquels R représente R_1 ou R_2 , mais diffère de H.

L'invention vise tout particulièrement l'obtention de la 4-OH-
iLeu de formule A selon un procédé comprenant les étapes de

a) synthèse d'un ester d'acide pent-2-ènoïque de formule X



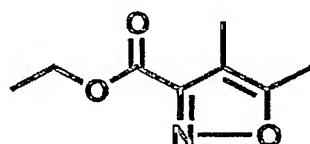
X

5

soit par réaction de la 2-butanone avec l'oxalate d'éthyle,
soit par condensation de la méthylvinylcétone avec le
glyoxalate d'éthyle, suivie, sans purification, d'une
réaction d'isomérisation ou d'une séquence
réduction/oxydation;

10

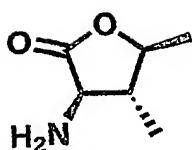
b) l'ester d'acide pent-2-ènoïque obtenu réagit avec de
l'hydroxylamine pour former le dérivé d'isoxazole de
15 formule XI,



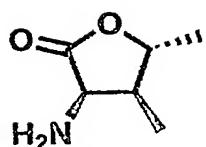
XI

15

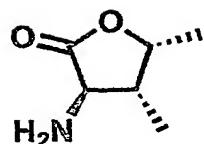
c) la réduction du dérivé d'isoxazole obtenu pour conduire à
20 aux lactones 1-1 à 1-4,



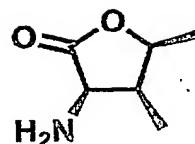
I-1



I-2



I-3



I-4

5 d) la séparation de la lactone 1-1 à 1-4 sous forme racémique, suivie de

e) la séparation de l'énantiomère, conduisant au composé A par ouverture de la lactone, et de

10 f) l'ouverture du cycle lactone.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront donnés dans les exemples qui suivent en se reportant aux figures 1 et 2, qui représentent, respectivement, les schémas réactionnels illustrant les variantes opératoires pour obtenir à partir du dérivé d'isoxazole de formule III :

- les lactones L-1 à L-4,
- les lactones 1-1 à 1-4,

20 Exemple 1 : Synthèse des dérivés de l'acide pent-2-ènoïque de formule X

Par fonctionnalisation d'un produit de condensation d'un anion dérivé de la butanone avec le diéthyloxalate

25 Une solution d'éthanolate de sodium est préparée en faisant réagir du sodium métallique (6,05 g, 260,00 mmol, 1,2 éq) dans de l'éthanol anhydre (360 mL) à température ambiante jusqu'à consommation totale du sodium métallique. De la butanone (20,00 mL, 220,00 mmol, 1,0 éq) est ensuite additionnée goutte

à goutte à température ambiante. Après 1 heure de réaction à température ambiante, du diéthyloxalate (60,00 mL, 440,00 mmol, 2,0 éq) est additionné avec un goutte à goutte rapide à température ambiante. Après 5 minutes de réaction, le milieu réactionnel est concentré puis séché sous vide. Le brut réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée en NaCl (800 mL), puis la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x900 mL). La phase aqueuse est ensuite diluée dans de l'acétate d'éthyle (900 mL). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH 6 avec une solution de HCl 1N, sous vive agitation magnétique. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3x900 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le brut réactionnel est séché sous vide pour donner avec un rendement isolé de 30 % un mélange 90 : 10 de 2-hydroxy-3-méthyl-4-oxo-pent-2-énoate d'éthyle et de 2-hydroxy-4-oxo-hex-2-énoate d'éthyle, ainsi qu'un produit de structure non déterminée dont la réactivité est identique à celle du produit X (m=11,4 g).

20

- Le dérivé de l'acide héxénoïque formé est séparé du composé X par lavage à NaCl(sat), puis extraction à l'acétate d'éthyle.

Le produit X est récupéré après acidification de la phase aqueuse à pH 6, puis extraction à l'acétate d'éthyle.

- Rendement en composé X après lavages : 30 %.

Par fonctionnalisation d'un produit de condensation de l'anion dérivé de l'acétone avec le diéthyloxalate

30

L'acétone a été condensée sur le diéthyloxalate en milieu basique. Les groupements azoté et le méthyle sont introduits ultérieurement.

Le composé de formule VI dans laquelle $R_a = CH_2 CH_3$, $R_3 = H$ et $R_4 = CH_3$ est fonctionnalisé avec le chlorhydrate de l'hydroxylamine pour donner le composé IV dans lequel $R_a = CH_2 CH_3$, $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$ et $R_4 = CH_3$, qui est ensuite soumis à une réaction de méthylation pour conduire au même composé, mais avec $R_3 = CH_3$.

2-Hydroxy-4-oxo-pent-2-èneate d'éthyle

10 Dans un ballon tricol de 2 litres, muni d'une ampoule à addition et d'un agitateur à palette est préparé une solution d'éthanolate de sodium, en faisant réagir du sodium métallique (7,74 g, 340,00 mmol, 1,2 éq) dans de l'éthanol anhydre (800 mL) à température ambiante jusqu'à consommation totale du sodium métallique. Une solution de diéthyloxalate (37,20 mL, 280,00 mmol, 1,0 éq) dans l'acétone (10,30 mL, 280,00 mmol, 1,0 éq) est ensuite additionnée goutte à goutte à température ambiante. Le milieu réactionnel est maintenu sous vive agitation pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide. Le brut réactionnel est dilué dans de l'eau (200 mL). On y ajoute de la glace (100 g), puis de l'acide sulfurique concentré (28 mL) par petites portions jusqu'à obtention d'une solution limpide orange. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x300 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le brut réactionnel est séché sous vide pour donner quantitativement le produit attendu ($m=44,71$ g).

30

Par réaction de Baylis-Hillmann de la méthylvinylcétone sur le glyoxalate d'éthyle

Le composé de condensation est soumis à une étape de réduction de la double liaison, suivie, sans purification, de l'oxydation de la fonction hydroxyle.

5

CONDENSATION

A une solution de méthylvinylcétone (5 mL, 50 mmol, 1 éq) dans du dioxane anhydre (30 mL) est ajoutée une solution de 10 glyoxalate d'éthyle à 50 % dans le toluène (14,2 mL, 60 mmol, 1,2 éq), puis du DABCO (600 mg, 0,09 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 h. Il est ensuite neutralisé par addition d'une solution de HCl 10 % (20 mL), et extrait à l'acétate d'éthyle (2x30 mL). Les phases 15 organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le produit de réaction est recueilli avec un rendement supérieur à 90 %.

REDUCTION

20 Dans un monocul de 250ml, placé sous argon, la cétone α,β insaturée (8g, $4,65 \cdot 10^{-2}$ mol) est solubilisée dans 200ml d'éthanol, puis le Pd/ CaCO_3 (1,6g, 0.2eq) est introduit dans le mélange. Le système est purgé à l'hydrogène et agité en permanence sous pression d'hydrogène, à température ambiante 25 pendant 3h30.

Le milieu réactionnel est filtré sur Célite® et le filtrat est concentré sous pression réduite.

Le milieu réactionnel ainsi obtenu est engagé directement sans purification dans l'étape d'oxydation.

30

OXYDATION

Dans un monocul de 250ml flambé, placé sous argon, une solution de DMSO (2.6ml, $3,7 \cdot 10^{-2}$ mol) dans le CH_2Cl_2 (120ml) est refroidie à -60°C puis l'anhydride trifluoroacétique

(6.42ml, $3,3 \cdot 10^{-2}$ mol) est ajouté.. Après 10 minutes d'agitation à -60°C , la solution d'alcool (2g, $1,15 \cdot 10^{-2}$ mol) dilué dans un minimum de CH_2Cl_2 (12ml) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -60°C pendant 2h, puis la 5 triéthylamine (7.85ml, $7,5 \cdot 10^{-2}$ mol) est ajouté goutte à goutte.

Le système est agité à -60°C pendant 2h supplémentaires, puis laissé remonter à température ambiante.

10 On ajoute une solution tampon (25ml) de KCl 0.2M+ NaOH , $\text{pH}=12$. Préparation du tampon : 25ml KCl 0,2M (373mg +25ml H_2O) + 6ml NaOH 0,2M (2ml NaOH 1M + 8ml H_2O). On extrait la phase aqueuse avec du CH_2Cl_2 (2x 20ml), puis la 15 phase organique est séchée sur MgSO_4 , reconcentrée sous pression réduite, et chromatographiée sur colonne de silice (système : Hexane/acétate d'éthyle 7/3) Le produit X (1,5g) est isolé avec un rendement de 75%.

20 **Analyses**

COMPOSÉ X

25 **2-Hydroxy-3-méthyl-4-oxo-pent-2-èneate d'éthyle**
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$

CCM : $R_f = 0,4$ (AcOEt / hexane 20 : 80).

30 **RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,36 (s, 6H), 1,97 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,23 (m, 4H).**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) : 11,2; 13,7; 25,4; 61,7; 106,8; 162,9; 168,4; 200,5.

IR (ν en cm^{-1}) : 3452 (OH), 3054, 2987, 1731 (C=O), 1264, 742, 703.

5 SM (IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173$.

$T_{\text{éb}} = 98^\circ\text{C}$; 0,5 mbar

Huile incolore

10 2-Hydroxy-4-oxo-hex-2-énoate d'éthyle

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$

CCM : $R_f = 0,4$ (AcOEt / hexane 20 : 80).

15 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,11 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 3H), 1,31 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H), 2,47 (q, $^3J = 7,6$ Hz, 3H), 4,28 (q, $^3J = 7,1$ Hz, 3H), 6,31 (s, 1H).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 8,37; 13,8; 34,1; 62,3; 101,2; 162,0; 165,7; 200,5.

IR (ν en cm^{-1}) : 3452 (OH), 3054, 2987, 1739 (C=O), 1264, 742, 706.

25 SM (IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173$.

Huile incolore

30 2-Hydroxy-4-oxo-pent-2-énoate d'éthyle

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$

CCM : $R_f = 0,5$ (AcOEt / hexane 50 : 50).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 1,35 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 4,32 (q, t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H), 6,36 (s, 1H).

5 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) : 13,7; 27,2; 62,2; 101,8; 161,7; 166,7; 199,8.

IR (ν en cm^{-1}) : 3561 (OH), 2987, 1739 (C=O), 1643 (C=C), 1602, 1465, 1419, 1370, 1269, 1212, 1119, 1018, 910, 776, 732.

10

SM (IC) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 176$.

Liquide incolore

15

Exemple 2 : Formation du système isoxazole XI

Mode opératoire

20 Dans un ballon bicol de 250 mL, une solution de 20 mmol de composé X dans un mélange 1/1 d'éthanol anhydre/tétrahydrofurane anhydre (volume total = 54 mL) est préparée. Le mélange est placé sous agitation vigoureuse et sous argon. 1,6 g d'hydroxylamine chlorhydratée est ajouté par 25 portions (une dizaine) pendant trois heures. Le mélange est laissé à température ambiante pendant vingt sept heures. Le brut réactionnel est dilué dans 180 mL de dichlorométhane et 110 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium puis la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 x 110 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous vide pour donner un rendement isolé de 80 % en composé XI.

Analyses

Composé XI

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1.36 (t, 3H), 2.07 (s, 3H),
5 2.33 (s, 3H), 4.37 (q, 2H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) : 7.3, 10.6, 14.1, 61.6, 111.2,
154.7, 160.9, 167.4

10 SM(IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 170$

GC/MS $t_R = 8,17$ min

15 Exemple 3 : Synthèse et réduction des intermédiaires du système isoxazole (voir schéma figure 2)

Préparation d'une solution de Nickel de Raney dans l'éthanol
(Solution A)

20 Une solution commerciale de Nickel de Raney dans l'eau est centrifugée pendant 5 minutes à la vitesse de 4200 tours/minute.

Le surnageant est éliminé et le solide lavé à l'eau distillée puis centrifugé à nouveau.

25 Ce cycle de lavage est répété 5 fois puis l'eau est remplacée par de l'éthanol afin d'obtenir, après 5 cycles de lavage et élimination du surnageant, un volume de Nickel de Raney de 5 mL (~10g).

30 Ce volume de Nickel de Raney est alors dispersé dans 50 mL d'éthanol pour obtenir une solution A de Nickel de Raney dans l'éthanol.

Mode opératoire d'acétylation

-Synthèse de H-1', H-2' à partir de H-1, H-2

Dans un ballon monocol, H est placé dans l'anhydride acétique (concentration de 0,45 M) pendant cinq heures à 70 °C.

5 L'anhydride acétique est évaporée sous vide et le brut réactionnel est filtré sur silice avec un éluant Hexane/Acétate d'éthyle (8/2).

Le produit H' obtenu est cristallisé à froid dans un mélange Ether/Hexane avec un rendement de 90 %.

10

-Synthèse de l-1', l-2' à partir de l-1, l-2 et c-1', c-2' à partir de c-1, c-2

Dans un ballon monocol, l ou c est placé dans l'anhydride acétique (concentration de 0,45 M) pendant une heure à température ambiante. L'anhydride acétique est évaporée sous vide et le brut réactionnel est filtré sur silice avec un éluant Hexane/Acétate d'éthyle (8/2). Le produit pur l' ou c' est isolé à 98%.

20

Conditions réactionnelles C-SL

Conditions	l-1	l-2	l-3	l-4
NiR/H ₂ O EtOH/H ₂ O 50/50 TA	25	40	10	25
NiR/H ₂ O EtOH/H ₂ O 50/50 55°C	40	10	15	35
NiR/ DABCO EtOH	60	15	10	15
NiR/ HMTA EtOH	60	16	7	17
NiR/ Et ₃ N EtOH	33	30	10	27

Synthèse des lactones 1-1 à 1-4 avec obtention majoritaire de 1-2 par réduction de XI

Dans un ballon monocul de 5 mL sont introduits un mélange 5 équivolumique d'éthanol et d'eau (1mL), la solution A de Nickel de Raney dans l'éthanol (100 μ L) et XI (30 mg, 1eq, $1,76 \cdot 10^{-4}$ mol). L'ensemble est refroidi à 0°C puis purgé à l'hydrogène.

Le milieu est agité sous pression d'hydrogène (1 atm) pendant 10 12 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel est filtré sur célite et le mélange des quatre lactones obtenu de manière quantitative.

La lactone 1-2 (lactone de la 4-hydroxyisoleucine) est isolée par HPLC sur colonne de silice avec un rendement de 40%.

15

Synthèse des lactones 1-1 à 1-4 avec obtention majoritaire de 1-1 par réduction de XI

20 Dans un ballon monocul de 5 mL sont introduits l'éthanol (1mL), DABCO (10 mg), la solution A de Nickel de Raney dans l'éthanol (100 μ L) et XI (30 mg, 1eq, $1,76 \cdot 10^{-4}$ mol). L'ensemble est porté à 0°C puis purgé à l'hydrogène.

Le milieu est agité sous pression d'hydrogène (1 atm) pendant 25 48 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel est filtré sur célite et le mélange des quatre lactones obtenu de manière quantitative.

La lactone 1-1 est isolée par HPLC sur colonne de silice avec un rendement de 60%.

30

Synthèse des lactones 1-1 à 1-4 avec obtention majoritaire de 1-4 par réduction de XI

5 Dans un ballon monocul de 5 mL sont introduits un mélange équivolumique d'éthanol et d'eau (1mL), la solution A de Nickel de Raney dans l'éthanol (100 μ L) et XI (30 mg, 1eq, $1,76 \cdot 10^{-4}$ mol). L'ensemble est porté à 0°C puis purgé à l'hydrogène.

10 Le milieu est agité sous pression d'hydrogène (1 atm) pendant 12 heures à 55°C.

Le brut réactionnel est filtré sur Célite® et le mélange des quatre lactones obtenu de manière quantitative.

La lactone 1-4 est isolée par HPLC sur colonne de silice avec un rendement de 40%.

15 Les lactones 1-1', 1-2', 1-3' et 1-4' sont synthétisées par acétylation des différents bruts obtenus ci-dessus (Voir mode opératoire d'acétylation en page 21).

20 **Conditions réactionnelles C-SH**

Synthèse de H-2 par réduction de COMPOSÉ XI

25 Dans un ballon monocul de 5 mL sont introduits l'éthanol (1mL), l'eau (50 μ L), la solution A de Nickel de Raney dans l'éthanol (100 μ L) et composé XI (30 mg, 1eq, $1,76 \cdot 10^{-4}$ mol). L'ensemble est porté à 0°C puis purgé à l'hydrogène.

Le milieu est agité sous pression d'hydrogène (1atm) pendant 24 heures à température ambiante.

30 Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice et H-2 isolé avec un rendement de 80%.

Conditions réactionnelles C-SC

Synthèse de c-1 et c-2 par réduction de COMPOSÉ XI

5

Conditions	c-1	c-2
NiR/DABCO EtOH	30	70
Pd/C/DABCO EtOH	50	50
Pd/C/Et ₃ N EtOH	70	30

10 Dans un ballon monocol de 5 mL sont introduits l'éthanol (1mL), la triéthylamine (50 µL), le palladium sur charbon (6 mg) et composé XI (30 mg, 1eq, $1,76 \cdot 10^{-4}$ mol).

15 L'ensemble est porté à 0°C puis purgé à l'hydrogène. Le milieu est agité sous pression d'hydrogène (1 atm) pendant 48 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel est filtré sur célite et le mélange des deux diastéréoisomères obtenus dans un rapport 70/30.

Les deux diastéréoisomères c-1 et c-2 sont obtenus avec un rendement de 70%.

20

Les composés c-1' et c-2' sont synthétisés par acétylation des différents bruts obtenus ci-dessus (Voir mode opératoire d'acétylation en page 21).

25 Conditions réactionnelles C-HL

Synthèse de 1-1', 1-2', 1-3', et 1-4' par réduction de composé H-2'

Dans un ballon monocul de 5 ml sont introduits un mélange 5 équivolumique d'éthanol et d'eau (300 μ L), la solution A de Nickel de Raney dans l'éthanol (50 μ L) et H-2' (10 mg, 1eq, $0,6 \cdot 10^{-4}$ mol). L'ensemble est porté à 0°C puis purgé à 1'hydrogène.

Le milieu est agité sous pression d'hydrogène (1 atm) pendant 10 12 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel est filtré sur Célite® et le mélange des quatre lactones obtenu de manière quantitative.

Les lactones 1-1', 1-2', 1-3', et 1-4' sont isolées par HPLC sur colonne de silice dans les proportions suivantes :

15

Conditions	1-1'	1-2'	1-3'	1-4'
NiR/H ₂ O EtOH/H ₂ O 50/50 TA	14	13	17	56

Conditions réactionnelles C-He

20

Synthèse de e-2' à partir de H-1' ou H-2'

Dans un tube préalablement flambé sous argon, le milieu réactionnel contenant 3 mg de [Ru(p-cym)₂Cl₂] (5 % mol), le ligand tosylé TsDPEN (1.05 équivalent/Ru), le solvant iPrOH (136 μ L), et la triéthylamine (6.2 μ L) est chauffé à 80 °C pendant deux heures. Puis le milieu est évaporé sous argon et laissé reposé à température ambiante.

Le substrat de départ (40 mg) est dissout dans HCOOH/NET₃ (5/2) (92 μ L) et l'ensemble est introduit dans le tube contenant le catalyseur pendant 17 H 00 à température ambiante. Le brut

réactionnel est évaporé sous vide et filtré sur silice avec de l'acétate d'éthyle. Le produit e-2' est isolé avec un rendement de 90 %.

5

Synthèse de e-1' à partir de H-1' ou e-2' à partir de H-2'

Le substrat de départ est placé dans un ballon bicol sous argon dans un mélange éthanol/eau (1/1.5) à -15 °C. 1.5 équivalent de NaBH₄ et 1 équivalent de CeCl₃.7 H₂O sont ajoutés et le milieu est agité pendant 15 minutes. L'ajout de quelques gouttes d'acétone permet de neutraliser l'excès de NaBH₄.

Le brut réactionnel est dilué dans l'éther et une solution saturée de chlorure de sodium puis la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous vide pour donner un rendement isolé de 95 %.

20 Conditions réactionnelles C-Hc

Synthèse de c-1 et c-2 à partir de H-2

H-2 est placé sous hydrogène à 40 bars en présence de Pd/C (10 % en masse) et d'éthanol (0.1 M) pendant 27h à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et évaporé sous vide. Il est obtenu avec un rendement de 55 % avec un rapport c-1/c-2 de 70/30.

30

Synthèse de c-1' et c-2' à partir de H-2'

H-2' est placé dans l'éthanol (0.1 M) avec 10 % en masse de Pd/C sous hydrogène à pression atmosphérique pendant 24 H 00.

Le brut réactionnel est filtré sur célite puis évaporé sous vide. Un mélange 1/1 de c-1' et c-2' est obtenu avec un rendement de 98 %. c-1' et c-2' sont séparés par HPLC selon la méthode décrite précédemment.

5

Conditions réactionnelles C-eL

10 Synthèse de 1-1' à partir de e-2'

e-2' est placé dans l'éthanol (0.1 M) avec du nickel de raney commercial sous hydrogène à pression atmosphérique. Le brut réactionnel est filtré sur célite et évaporé sous vide. 1-1' est obtenue avec un rendement de 75 %. Les 25 % restants sont 15 un mélange de 1-2', 1-3', 1-4'.

20 Synthèse de 1-4' à partir de e-1'

e-1' est placé sous hydrogène dans l'éthanol (0.1 M) à pression atmosphérique en présence de nickel de raney commercial pendant 15 H 00. Le brut réactionnel est filtré sur Célite® et évaporé sous vide. 1-4' est isolé avec un rendement 25 de 85 %. Les 15 % restants représentent la lactone acétylée 1-2'.

Conditions réactionnelles C-CL

30

Synthèse de 1-2' à partir de c-1'

c-1' est placé dans l'éthanol (0.1 M) en présence de NaBH₄ (2 équivalents) pendant une heure à 0 °C. Le brut réactionnel est

dilué dans l'acétate d'éthyle et l'eau. La phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle trois fois. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous vide pour donner un rendement isolé de 5 75 % en lactone acétylé 1-2'. Les 25 % restants représentent la lactone 1-4'.

Synthèse de 1-4' à partir de c-1'

10 Dans un ballon monocul de 5 mL sont introduits un mélange équivolumique d'éthanol et d'eau (300 μ L), la solution A de Nickel de Raney dans l'éthanol (50 μ L) et c-1' (10 mg, 1eq, $0,6 \cdot 10^{-4}$ mol). L'ensemble est porté à 0°C puis purgé à 15 l'hydrogène.

Le milieu est agité sous pression d'hydrogène (1 atm) pendant 12 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel est filtré sur célite et le mélange des quatre lactones obtenu de manière quantitative.

20 La lactone 1-4' est isolée par HPLC sur colonne de silice avec un rendement de 75%. Les 25% restants représentent la lactone 1-2'.

Synthèse de 1-3' à partir de c-2'

25 Dans un ballon monocul de 5 mL sont introduits un mélange équivolumique d'éthanol et d'eau (300 μ L), la solution A de Nickel de Raney dans l'éthanol (50 μ L) et c-2' (10 mg, 1eq, $0,6 \cdot 10^{-4}$ mol). L'ensemble est porté à 0°C puis purgé à 30 l'hydrogène.

Le milieu est agité sous pression d'hydrogène (1 atm) pendant 12 heures à température ambiante.

Le brut réactionnel est filtré sur célite et le mélange des quatre lactones obtenu de manière quantitative.

La lactone 1-3' est isolée par HPLC sur colonne de silice avec un rendement de 75%. Les 25% restants représentent la lactone 1-1'.

5 Conditions réactionnelles I-HH

Synthèse de H-1' à partir de H-2'

Dans un tube préalablement flambé sous argon, le milieu réactionnel contenant 3 mg de $[\text{Ru}(\text{p-cym})_2\text{Cl}_2]$ (5 % mol), le 10 ligand tosylé TsDPEN (1.05 équivalent/Ru), le solvant iPrOH (136 μL), et la triéthylamine (6.2 μL) est chauffé à 80 °C pendant deux heures. Puis le milieu est évaporé sous argon et laissé reposé à température ambiante. H-2' est introduit dans l'éthanol (1.1 M) sur le catalyseur formé et le milieu est 15 laissé pendant 27 H 00 à température ambiante. Le brut réactionnel est évaporé sous vide puis filtré sur silice avec de l'acétate d'éthyle. H-1' est obtenu avec un rendement de 60 %.
20

Conditions réactionnelles I-cc

Synthèse de c-1' à partir de c-2'

c-2' est placé dans l'éthanol (0.1 M) avec 15 équivalents de triéthylamine à 80 °C pendant 24 H 00. Le brut réactionnel est évaporé sous vide et c-1' est isolé avec un rendement de 55 %.
25

30 Conditions HPLC

Séparation des quatre lactones 1-1', 1-2', 1-3' et 1-4'

La séparation des quatre lactones 1-1', 1-2', 1-3' et 1-4' est faite sur HPLC.

5 HPLC (*Gynkotek Gina 50*) et colonne *ZORBAX SIL 4.6 MM ID x 25cm* avec pour éluant un mélange Hexane/Ethanol 95/05 et un débit de 8 mL/min.

Séparation des deux énantiomères de la lactone 1-2'

10 La séparation des deux énantiomères est faite sur HPLC chirale.

HPLC (*Shimadzu*) et colonne *CHIRALPAK AS* avec pour éluant un mélange Hexane/Ethanol 95/05.

15

Analyses

Les analyses GC/MS sont toutes faites sur le même type de matériel.

5

GC/MS (Shimadzu GCMS-QP5050A)

Colonne SGE CAPILLARY Silice 25m x 0,22mm BPX5 0,25

Gaz vecteur : hélium, débit 29 ml/min ; Pression : 118 kPa.

10 Programme

Interface : 260°C

Colonne : 80°C

Détecteur : 320°C

2 min à 80°C puis montée en température de 10°C /min

15

Les analyses HPLC sont toutes faites sur le même type de matériel.

HPLC (Gynkotek Gina 50) et colonne ZORBAX SIL 4.6 MM ID x 25cm

Eluant : Hexane/Ethanol 95/05. Débit : 8 mL/min

20

H-1'

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 1.25 (t, 3H), 1.88 (s, 3H),

25 2.09 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.52 (s, 1H)

SM(IC) m/z : [M+H]⁺ = 214

GC/MS t_R = 12,15 min

30

H-2'

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1.33 (t, 3H), 1.91 (s, 3H),
2.10 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 11.85 (s, 1H)

5 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 13.8, 14.7, 23.5, 29.7, 62,
110.1, 139.1, 164.2, 168.2, 203.8

SM(IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 214$

GC/MS $t_R = 12,15$ min

10

H-2

15 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1.36 (t, 3H), 2.07 (s, 3H),
2.24 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.51 (s, 1H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 14, 14.9, 29.3, 62, 103.4,
145.3, 165, 202

20 SM(IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 172$

GC/MS $t_R = 9,38$ min

C-1

25

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 1.16 (d, 3H), 1.24 (t, 3H),
2.17 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.53 (d, 1H), 4.16 (q, 2H)

30 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) : 13.3, 14.1, 28.8, 50.3, 56.8,
61, 174.4, 210.2

SM(IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 174$

GC/MS $t_R = 7,50$ min

c-2

5 RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.11 (d, 3H), 1.25 (t, 3H),
 2.20 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.16 (q, 2H)

10 RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm) : 10.8, 14.1, 28.2, 49.6, 55.3,
 61.2, 174.2, 209.8,

15 SM(IC) m/z : [M+H]⁺ = 174

GC/MS t_R = 7,60 min

15 c-1'

20 RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.20 (d, 3H), 1.23 (t, 3H),
 2.05 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.84
 (m, 1H), 6.47 (d, 1H)

25 SM(IC) m/z : [M+H]⁺ = 216

GC/MS t_R = 11,02 min

25

c-2'

30 RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.16 (d, 3H), 1.26 (t, 3H),
 1.99 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.84
 (m, 1H), 6.31 (d, 1H)

SM(IC) m/z : [M+H]⁺ = 216

GC/MS t_R = 11,50 min

e-1'

5

RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.47 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.92 (q, 1H), 7.31 (s, 1H)

SM(IC) m/z : [M+H]⁺ = 170

10

e-2'

15 RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.23 (d, 3H), 1.29 (t, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.61 (s, 1H)

20 RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 13.6, 14.1, 19.5, 23, 61.2, 67.5, 121.6, 146.1, 165.2, 170.2

25

SM(IC) m/z : [M+H]⁺ = 216

e-1

25

RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 1.4 (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.79 (q, 1H),

SM(IC) m/z : [M+H]⁺ = 128

30

GC/MS t_R = 7,59 min

1-1'

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1.22 (d, 3H), 1.44 (d, 3H),
 2.02 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 4.53 (m, 1H)

5

SM(IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 172$ HPLC: $t_R = 27$ min

10

1-2'

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 0.96 (d, 3H), 1.46 (d, 3H),
 2.08 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.76 (m, 1H)

15

SM(IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 172$ HPLC: $t_R = 23,5$ min

20

1-3'

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1.16 (d, 3H), 1.32 (d, 3H),
 2.07 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.84
 25 (m, 1H), 6.31 (d, 1H)

25

SM(IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 172$

1-4'

30

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 0.80 (d, 3H), 1.38 (d, 3H),
 2.09 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.70 (m, 1H)

SM(IC) m/z : $[M+H]^+ = 172$

HPLC: $t_R = 19$ min

5

1-1

SM(IC) m/z : $[M+H]^+ = 130$

10 GC/MS $t_R = 5, 7$ min

1-2

15 SM(IC) m/z : $[M+H]^+ = 130$

GC/MS $t_R = 6, 22$ min

20 1-3

SM(IC) m/z : $[M+H]^+ = 130$

GC/MS $t_R = 6, 40$ min

25

1-4

SM(IC) m/z : $[M+H]^+ = 130$

30 GC/MS $t_R = 6, 69$ min

Variante d'obtention à partir du composé X du composé IV ($R_1 = H$, $R_2 = \text{benzyle}$, $R_3 = \text{méthyle}$ et $R_4 = \text{méthyle}$).

5 Le composé X est placé dans un ballon bicol avec du tamis moléculaire activé dans l'éthanol anhydre. Le chlorydrate de la benzylamine est ajouté par portions (une dizaine) pendant trois heures. Le mélange est agité pendant 24h à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite puis dilué
 10 dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le brut est purifié sur chromatographie de silice pour donner un rendement de 50 %.

15

Analyses

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 1.27 (t, 3H), 1.82 (s, 3H),
 2.17 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 4.32 (d, 2H), 7.31 (m, 5H)

20

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm) : 13.9, 14.9, 28.6, 48.9, 61.7,
 97.3, 127.2, 127.5, 128.6, 137.9, 153.0, 164.2, 199.7

SM(IC) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261$

25

Exemple de réduction asymétrique du composé H-2' en composés c-1' et c-2'

5 • Préparation du catalyseur

Dans un tube de Schlenk, préalablement purgé (vide-argon), on place sous argon le catalyseur avec son ligand, dans du méthanol. On laisse agiter pendant une vingtaine de minutes, 10 jusqu'à l'obtention d'un milieu limpide.

• Réduction

Le substrat est introduit dans l'autoclave avec un barreau 15 aimanté et on introduit toujours sous argon la solution préparée ci-dessus. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 17 H sous hydrogène à 50 bars.

Le méthanol est évaporé et du dichlorométhane est introduit. On ajoute du charbon actif et on agite 15 minutes environ. Le 20 milieu est filtré sur Célite® et évaporé. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Catalyseur (%mol) Ligand (1.2 eq/cat)	Rendement	Proportions c-1'/c-2'	Rapport en énanthiomères de c-2'
Rh(cod) ₂ BF ₄ (4 mol %) + Phanephos	79 %	25/54	90/10
Rh(cod) ₂ BF ₄ (4 mol %) + Binap	66 %	18/48	66/34
Rh(cod)DipampBF ₄ (4 mol %)	40 %	0/40	96/4

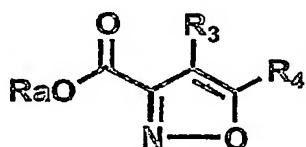
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de diastéréoisomères et d'énanthiomères de la 4-hydroxyisoleucine et de ses dérivés de
 5 formule générale I



I

dans laquelle R_1 et R_2 représentent
 10 . un atome d'hydrogène, ou
 . l'un de R_1 ou R_2 représente un atome d'hydrogène et l'autre substituant est un radical R_a , un groupe acyle $-\text{COR}_a$, notamment acétyle, ou encore un groupe fonctionnel $-\text{COOR}_a$, $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{N}^+(\text{R}_a, \text{R}_b)$, R_a et R_b , identiques ou différents, étant un radical alkyle
 15 linéaire ou ramifié en C1-C12, le cas échéant substitué, un groupe aryle à un ou plusieurs cycles aromatiques, comportant 5 à 8C, le cas échéant substitué, ou aralkyle, le substituant alkyle et le groupe aryle étant comme défini ci-dessus, ou
 . R_1 et R_2 représentent tous deux un substituant tel que défini
 20 ci-dessus,
 caractérisé en ce qu'il comprend la réduction d'un dérivé d'isoxazole de formule II



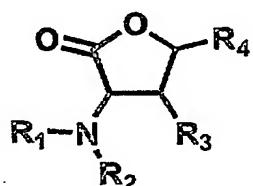
II

dans laquelle

- R_a est tel que défini ci-dessus, et
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou R_a , et
- 5 . R_4 présente les significations de R_a , à l'exception d'un atome d'hydrogène,

dans des conditions conduisant directement aux dérivés de formule I, ou à l'obtention d'au moins une lactone de structure III

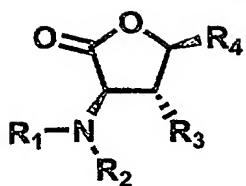
10



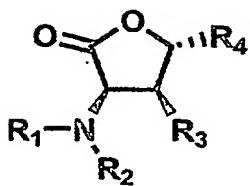
sous forme(s) racémique(s), ou d'un mélange énantiomériquement enrichi, suivie de l'ouverture, en conditions basiques, dans 15 un solvant aprotique ou protique, de la lactone ou des lactones recherchées et, si nécessaire, de la séparation de la forme recherchée.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on 20 effectue l'ouverture du cycle lactone à l'aide de LiOH dans THF.

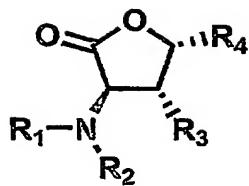
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la lactone de structure III est obtenue par réduction 25 dudit dérivé d'isoxazole de formule II, conduisant à l'obtention d'un mélange renfermant 4 lactones L-1, L-2, L-3 et L-4 :



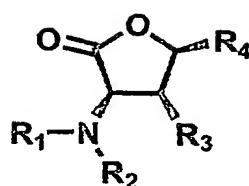
L-1



L-2



L-3



L-4

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que dans le cas où est R_3 représente un atome d'hydrogène dans l'isoxazole de formule II, on introduit ultérieurement un groupe R_a au niveau des produits intermédiaires obtenus.

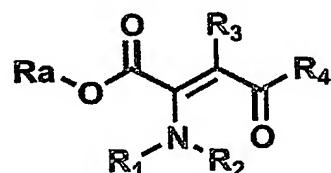
5. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on sépare la lactone ou les lactones recherchées sous forme racémique ou énantiomériquement pure, l'obtention de l'une des lactones et/ou de l'un des énantiomères étant favorisée par le catalyseur et les conditions utilisées.

10 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les lactones dans lesquelles R_1 et/ou R_2 représentent un atome d'hydrogène sont substituées, notamment alkylées, carbamylées, sulfonylées, ou acylées, notamment acétylées.

15 7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la réduction d'une isoxazole de formule II dans laquelle OR_a représente un groupe hydrogénolysable, tel que le groupe benzyle, cette étape de réduction étant réalisée en milieu basique lorsque R_a est différent d'un groupe benzyle.

20 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on isole les produits intermédiaires formés lors de l'étape de réduction du dérivé d'isoxazole de formule II.

9. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on opère dans un milieu éthanol/eau, auquel on ajoute une solution de Nickel de Raney dans l'éthanol et le dérivé d'isoxazole de formule II, et on purge à l'hydrogène, le milieu réactionnel étant ensuite agité sous une pression d'hydrogène de l'ordre de 1 atmosphère à température ambiante, ce qui conduit aux dérivés IV et V :



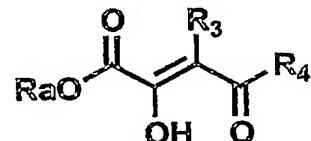
IV

10



V

les composés IV et V pouvant être obtenus, en variante,
15 directement à partir du composé de formule VI.

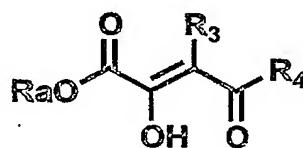


VI

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'on soumet le composé V à l'action d'un catalyseur de réduction, dans un solvant, en présence d'une source d'hydrogène.

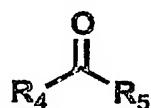
5 11. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'on soumet le composé IV ou V à l'action d'un catalyseur de réduction homogène, d'un ligand chiral ou achiral, en présence d'un solvant organique, de triéthylamine et d'une source d'hydrogène, ou en variante on soumet les composés IV ou V à 10 une réduction dans un mélange éthanol/eau en présence de NaBH_4 et de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le dérivé d'isoxazole de 15 formule II est obtenu par réaction d'une hydroxylamine avec un dérivé d'acide 4-céto-2-hydroxy-2-buténoïque de formule VI :

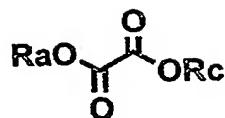


VI

20 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le dérivé d'acide 4-céto-2-hydroxy-2-buténoïque est obtenu par condensation d'une cétone VII et d'un dérivé d'oxalate VIII :



VII



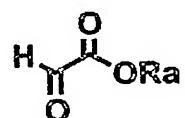
VIII

dans ces formules, R_5 représente un radical alkyle, tel qu'éthyle ou méthyle, alkylaryle, vinyle, ou vinyle substitué,
 5 R_4 et R_a sont tels que définis ci-dessus, R_c présente les significations données par R_a et peut être est identique ou différent de R_a .

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'on
 10 utilise, comme cétone, la butanone.

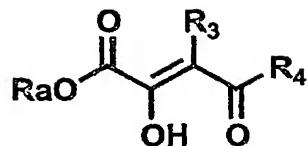
15. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la cétone utilisée est l'acétone, ce qui conduit au dérivé d'acide 4-céto-2-hydroxy-2-buténoïque de formule VI, dans
 15 laquelle R_3 est un atome d'hydrogène et R_4 représente CH_3 .

16. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'acide 4-céto-2-hydroxy-2-buténoïque de formule VI est obtenu en opérant selon la réaction de Baylis-Hillmann, en faisant
 20 réagir la méthylvinylcétone sur un glyoxalate de formule IX,



IX

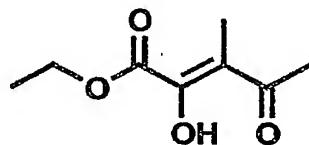
suivie soit d'une étape d'isomérisation en composé VI, en
 25 présence de catalyseur de métaux de transition,



VI

17. Procédé pour la préparation de la (2S, 3R, 4S)-4-hydroxyisoleucine, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes
5 de

a) synthèse d'un ester d'acide pent-2-ènoïque de formule X

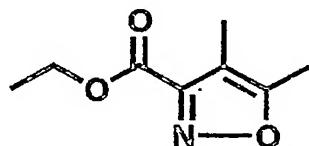


X

10 soit par réaction de la butanone avec l'oxalate d'éthyle, soit par condensation de la méthylvinylcétone avec le glyoxalate d'éthyle, suivie, sans purification, d'une réaction d'isomérisation ou d'une séquence réduction/oxydation;

15

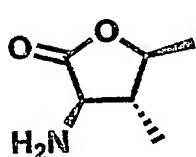
b) l'ester d'acide pent-2-ènoïque obtenu réagit avec de l'hydroxylamine pour former le dérivé d'isoxazole de formule XI,



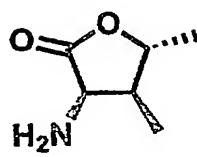
XI

20

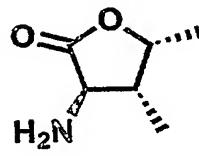
c) la réduction du dérivé d'isoxazole obtenu pour conduire à aux lactones I-1 à I-4,



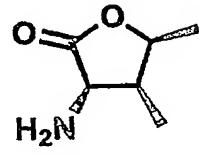
I-1



I-2



I-3



I-4

5

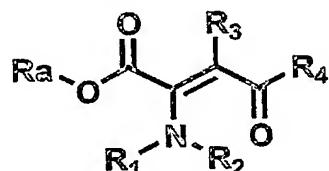
d) la séparation de la lactone I-2 à I-4 sous forme racémique, suivie de

10 e) la séparation de l'énanthiomère, conduisant au composé A par ouverture de la lactone et de
f) l'ouverture du cycle lactone.

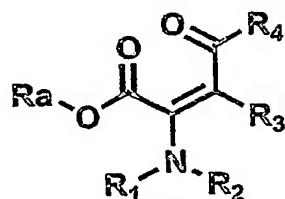
18. En tant que nouveaux produits,

. les composés intermédiaires de formules IV et V,

15



IV

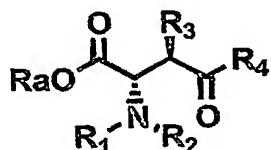


V

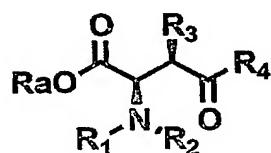
dans lesquelles l'un de R_1 et R_2 représente H , l'autre étant différent de H ,

les composés correspondant à C-1 et C-2, de formules

5

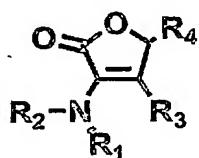


C-1



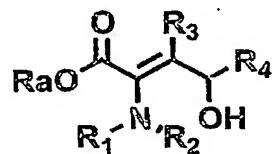
G-2

10 les substituants étant tels que définis ci-dessus quels que soient R_1 et R_2 ,
les composés E-1 et E-2, répondant aux formules



E-1

15



E-2

dans lesquelles les substituants sont tels que définis ci-dessus en rapport avec les formules IV et V.

FIGURE 1

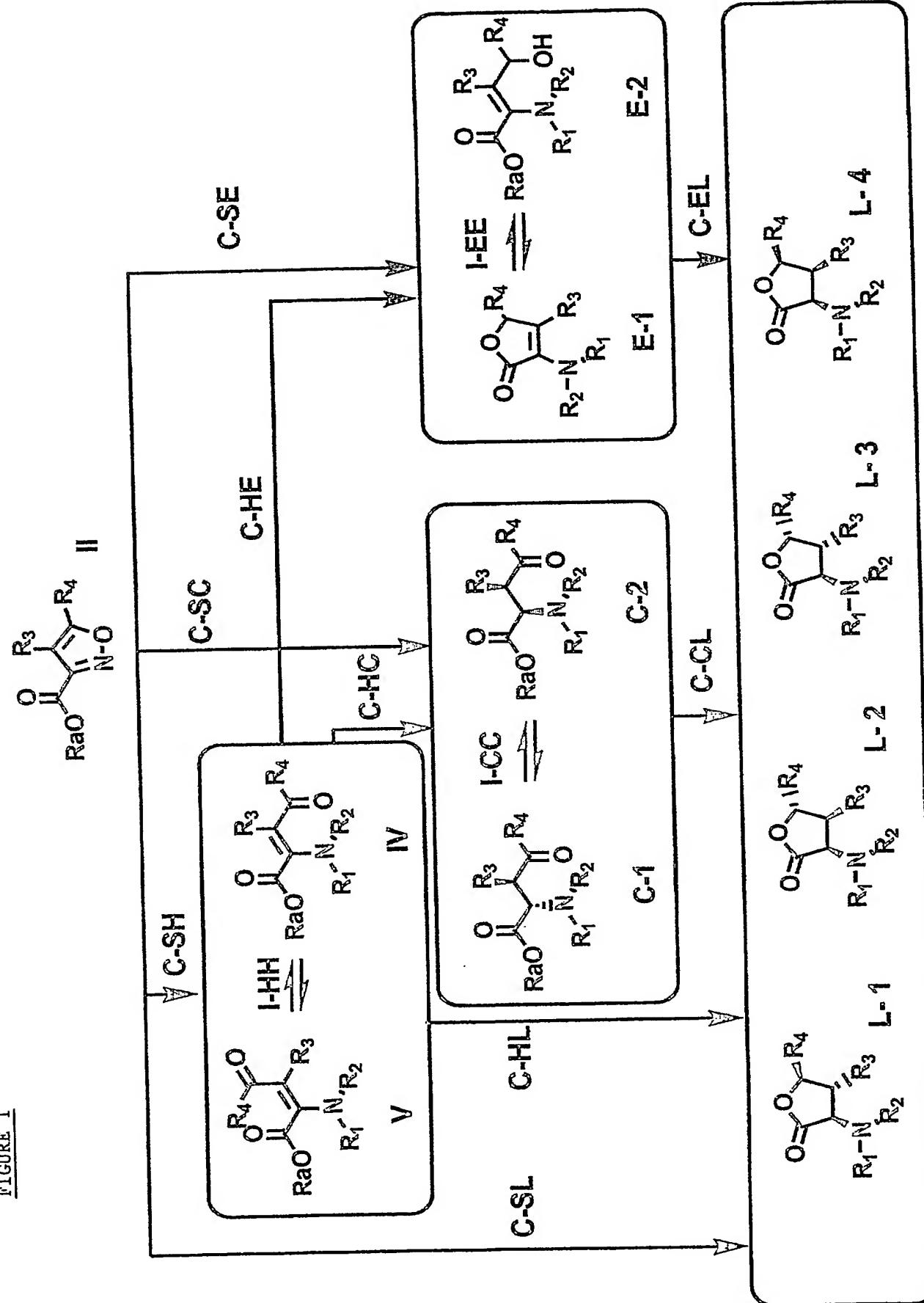
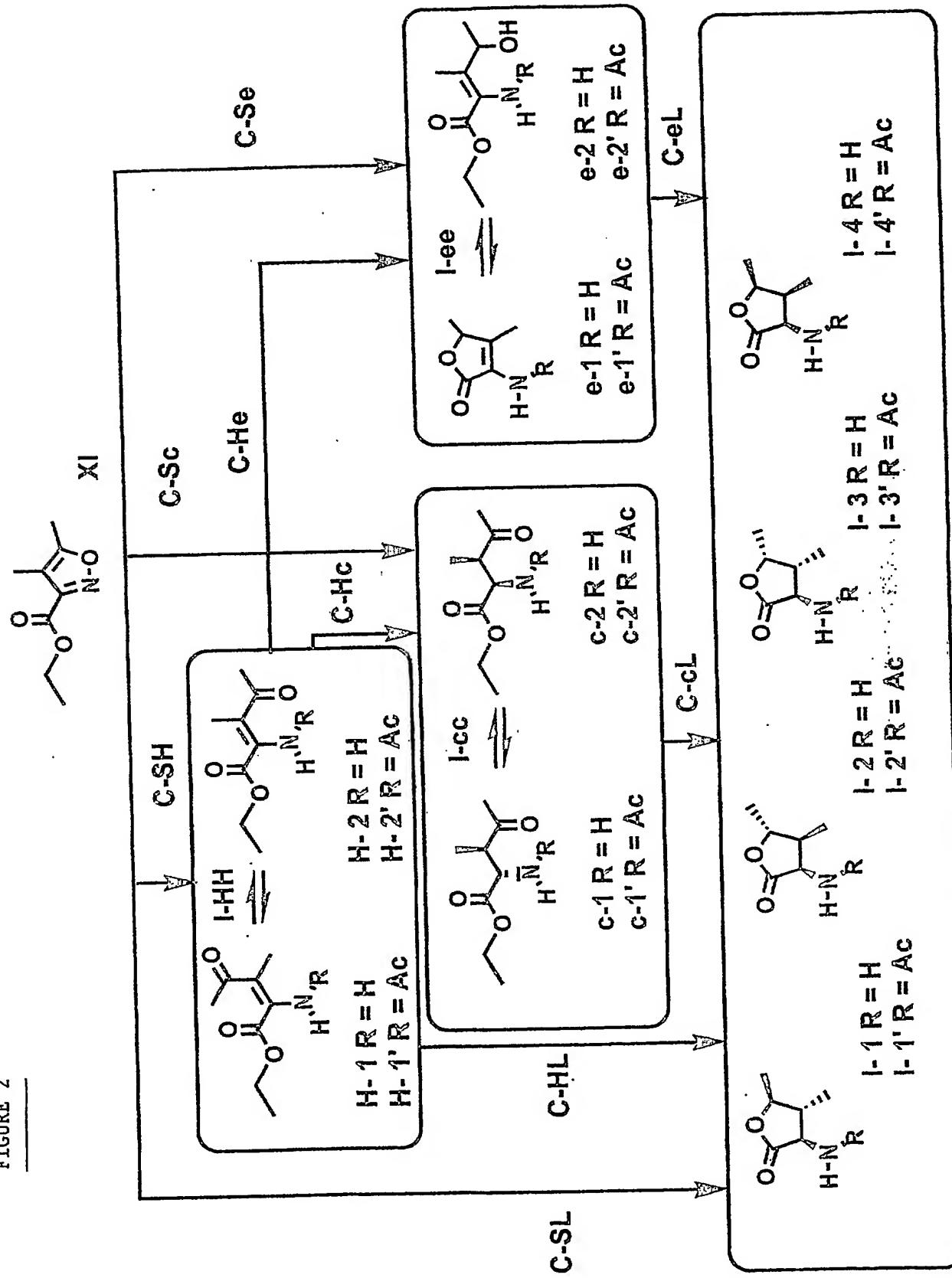


FIGURE 2



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 313 @ W / 270501

Vos références pour ce dossier (facultatif)	CP 60845														
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 15 165														
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)															
PROCEDE DE PREPARATION DE DIASTEREOISOMERES ET D'ENANTIOMERES DE LA 4-HYDROXYISOLEUCINE ET DE SES DERIVES															
LE(S) DEMANDEUR(S) :															
Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)															
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>MIOSKOWSKI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Charles</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>14, Rue Baudelaire</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>67200 STRASBOURG - FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	MIOSKOWSKI	Prénoms		Charles	Adresse	Rue	14, Rue Baudelaire	Code postal et ville	67200 STRASBOURG - FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	MIOSKOWSKI													
Prénoms		Charles													
Adresse	Rue	14, Rue Baudelaire													
	Code postal et ville	67200 STRASBOURG - FRANCE													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>WAGNER</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Alain</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>10, Rue de Belfort</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>67100 STRASBOURG - FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	WAGNER	Prénoms		Alain	Adresse	Rue	10, Rue de Belfort	Code postal et ville	67100 STRASBOURG - FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	WAGNER													
Prénoms		Alain													
Adresse	Rue	10, Rue de Belfort													
	Code postal et ville	67100 STRASBOURG - FRANCE													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>DE LAMO MARIN</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Sandra</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>3, Rue de Berne</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>67000 STRASBOURG - FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	DE LAMO MARIN	Prénoms		Sandra	Adresse	Rue	3, Rue de Berne	Code postal et ville	67000 STRASBOURG - FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	DE LAMO MARIN													
Prénoms		Sandra													
Adresse	Rue	3, Rue de Berne													
	Code postal et ville	67000 STRASBOURG - FRANCE													
Société d'appartenance (facultatif)															
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.															
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)															
Mandataire : Chantal PEAUCELLE 92-1189 Le 20 mai 2003															



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)	CP 60845														
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 15 165														
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)															
PROCEDE DE PREPARATION DE DIASTEREOISOMERES ET D'ENANTIOMERES DE LA 4-HYDROXYISOLEUCINE ET DE SES DERIVES															
LE(S) DEMANDEUR(S) :															
Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)															
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>CATALA</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Cédric</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>43, route de l' hôpital</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>67100 STRASBOURG -FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	CATALA	Prénoms		Cédric	Adresse	Rue	43, route de l' hôpital	Code postal et ville	67100 STRASBOURG -FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	CATALA													
Prénoms		Cédric													
Adresse	Rue	43, route de l' hôpital													
	Code postal et ville	67100 STRASBOURG -FRANCE													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>BECHT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Jean-Michel</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>8, rue des Champs</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>67120 STRASBOURG- FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	BECHT	Prénoms		Jean-Michel	Adresse	Rue	8, rue des Champs	Code postal et ville	67120 STRASBOURG- FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	BECHT													
Prénoms		Jean-Michel													
Adresse	Rue	8, rue des Champs													
	Code postal et ville	67120 STRASBOURG- FRANCE													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		Prénoms			Adresse	Rue		Code postal et ville	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom														
Prénoms															
Adresse	Rue														
	Code postal et ville													
Société d'appartenance (facultatif)															
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.															
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)															
Mandataire : Chantal PEAUCELLE 92-1189 Le 20 mai 2003															

PCT Application
PCT/FR2003/003542

